

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

AI
(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS F JAPAN

(11) Publication number: 57118588 A

(43) Date of publication of application: 23.07.82

(51) Int. Cl

C07D501/20

// A61K 31/545

(21) Application number: 56188406

(71) Applicant: TOYAMA CHEM CO LTD

(22) Date of filing: 26.11.81

(72) Inventor: SAIKAWA ISAMU
TAKANO SHUNTARO
YOSHIDA CHOSAKU
TAKASHIMA OKUTA
MOMOI KAISHU
KURODA SEIETSU
KOMATSU MIWAKO
YASUDA TAKASHI
KODAMA HIROSHI

(62) Division of application: 51013992

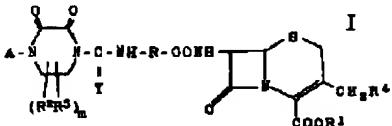
(54) NOVEL CEPHALOSPORIN

compound expressed by formula III to give the aimed compound expressed by formula I.

(57) Abstract:

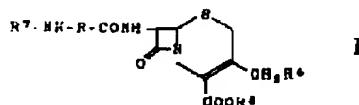
COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R is an amino acid residue; R¹ is H, a group for forming a protecting group, etc.; m is 2; R² and R³ are linked to the same carbon atom, and R^{2m} and R^{3m} are H or alkyl; A is H or alkyl, alkenyl, etc. which may have a substituent group; Y is O or S; R⁴ is H, halogen, OH, cyano, etc.).

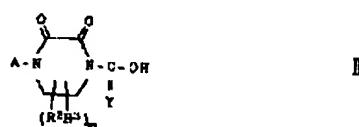


EXAMPLE:

7-[D(-)- α -(4-Methyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonylamino)phenylacetamido]-3-[5-(2-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl]- Δ ³-cephem-4-carboxylic acid.



USE: An antimicrobial agent, having a wide antimicrobial spectrum, and effective against *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *myxomycetes* and further drug-resistant germs.



PROCESS: A compound expressed by formula II (R⁷ is H, silyl, etc. R⁸ is H, a group for forming a protecting group, etc.) is reacted with a reactive derivative of a

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-118588

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 501/20
// A 61 K 31/545識別記号
ADZ序内整理番号
7169-4C⑬ 公開 昭和57年(1982)7月23日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 40 頁)

⑭ 新規セファロスボリン類

⑪ 特 願 昭56-188406

⑪ 出 願 昭51(1976)2月13日
特許法第30条第1項適用(1) 1975年11月11日オランダ王国特許公開第
7505375号公報にて公開

⑪ 特 願 昭51-13992の分割

⑪ 発 明 者 才川勇
富山市牛島新町1-1⑪ 発 明 者 高野俊太郎
富山市下奥井1-6-30⑪ 発 明 者 吉田長作
高岡市熊野町5-27

⑪ 発 明 者 高島億太

松戸市常盤平2-28-6

⑪ 発 明 者 桃井海秀

新湊市本町1-1-28

⑪ 発 明 者 黒田誠悦

富山市道正83

⑪ 発 明 者 小松美和子

富山県婦負郡婦中町青島71

⑪ 出 願 人 富山化学工業株式会社
東京都新宿区西新宿3丁目2番
5号⑪ 代 理 人 弁理士 有賀三幸 外2名
最終頁に続く

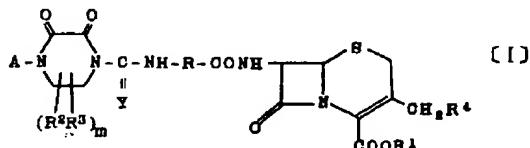
明細書

1. 発明の名称

新規セファロスボリン類

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



[式中、Rはアミノ酸残基を、R¹は水素原子、保護形成基または塩形成陽イオンを、mは2を、R²およびR³はおののおの同一の炭素原子に結合し、m個のR²およびR³は同一かまたは異なつて、おののおの水素原子またはアルキル基を、Aは水素原子、置換基を有するかまたは有しないアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキル、アシルオキシアルキルまたはカルバモイル基を、Xは酸素原子または硫黄原子を、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ

基、アジド基、第四級アンモニウム基または陽離子原子、塩素原子もしくは硫黄原子を介して結合する有機基を示す】

で表わされる化合物。

2. △が置換基を有するかもしくは有しないアルキル基、R²およびR³が水素原子またはアルキル基、Rが-OH-（ただし、R⁵は置換基を有するかもしくは有しないフェニル基を示す）、Xが酸素原子、並びにR⁴が置換基を有するかもしくは有しない（1,2,3,4-テトラゾリル）チオまたは（1,3,4-チアジアゾリル）チオ基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 7-[D(H)-a-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトブミド]-3-[5-(2-メチル-1,3,4-チアジアゾリル)チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4. 7-[D(H)-a-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p

- ヒドロキシフェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

6. 7 - [D(-) - α - (4 - ロ - ナチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 7 - [D(-) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル -

1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 7 - [D(-) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 7 - [D(-) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - ρ - ヒドロキシフェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

10. 7 - [D(-) - α - (4 - ロ - プロピル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

11. 7 - [D(-) - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

12. 7 - [D(-) - α - (4 - イソプロピル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

13. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (2 - メチル - 1 , 3 , 4 - テアジアゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

14. 7 - [D(-) - α - (4 - ュ - プロピル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (2 - メチル - 1 , 3 , 4 - テアジアゾリル) チオメチル]

- Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

15. 7 - [D(-) - α - (4 - ロ - ナチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (2 - メチル - 1 , 3 , 4 - テアジアゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

16. 7 - [D(-) - α - (4 - フエニル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (2 - メチル - 1 , 3 , 4 - テアジアゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

17. 7 - [D(-) - α - (4 - エチル - 6 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項

記載の化合物。

18. 7 - [D(-)-a - (4, 6-ジメチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1-メチル-1, 2, 3, 4-トライゾリル)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
19. 7 - [D(-)-a - (4-フェニル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1-メチル-1, 2, 3, 4-トライゾリル)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
20. 7 - [D(-)-a - (4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [2 - (1, 3, 4-チアジアゾリル)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。
21. 7 - [D(-)-a - (4-エチル-2, 3-ジ

特開昭57-118588(3)

オキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [2 - (1-メチル-1, 3, 4-トライゾリル)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

22. 7 - [D(-)-a - (4-メチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)プロピオンアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

23. 7 - [D(-)-a - (4-メチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1, 2, 3, 4-トライゾリル)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

24. 7 - [D(-)-a - (4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1, 2, 3, 4-トライゾリル)チオメチル] - Δ^3 - セフエ

Δ - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

25. 7 - [D(-)-a - (4-メチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [3 - (2, 6-ジメチル-5-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トライアジニル)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

26. 7 - [D(-)-a - (4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [2 - (ピリジル-1-オキシド)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

27. 7 - [D(-)-a - (4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - ピリジノメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸ペタインである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

28. 7 - [D(-)-a - (4-メチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - ピリジノメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸ペタインである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

29. 7 - [D(-)-a - (4-ロ-オクチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - [5 - (1-メチル-1, 2, 3, 4-トライゾリル)チオメチル] - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

30. 7 - [D(-)-a - (4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド] - 3 - (5-1, 2, 3-トリアゾリル)チオメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

31. 7 - [D(-)-a - (4-エチル-2, 3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ) - p-ヒドロキシフェニルアセトアミド] - 3 - [5-

(2-メチル-1,3,4-チアジアツリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

32. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-エチル-1,2,3,4-テトラツリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

33. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-ローブチル-1,2,3,4-テトラツリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

34. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-メトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩

である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

35. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-エチル-1,2,3,4-テトラツリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

36. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-ローブチル-1,2,3,4-テトラツリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

37. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-(2-1,3,4-チアジアツリル)チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩

である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

38. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

39. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

40. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラツリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

41. 7-[D(-)- α -(4-(β -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラツリル)チオメチル]- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

42. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)- β -ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシ- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

43. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

44. 7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジ

オキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - α - ヒドロキシフェニルアセトアミド] - 3 - カルバモイルオキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

45. β - [D(-) - α - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - α - ヒドロキシフェニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸またはその非毒性塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 発明の詳細を説明

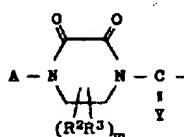
この発明は、新規セフアロスボリン類およびその非毒性塩に関する。

本発明の化合物はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌、肺炎桿菌ならびに变形菌に対し有効な抗菌活性を有し、また薬剤耐性菌が産生する β -ラクタマーゼに対して安定な性質を有し、現在臨床上問題とされている薬剤耐性菌に対しても有

特開昭57-118588(5)
効な抗菌活性を発揮する等の特徴を有するので、人ならびに動物の上記病原菌による感染症に対する治療薬として極めて有効である。

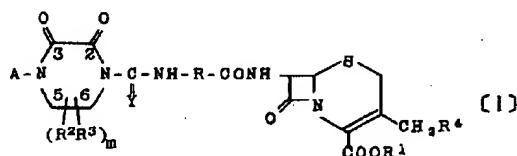
従来、 β -アシルアミノセフアロスボラン酸(セフアロスボリン)のアシル基の α -位にアミノ基を有するものはグラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対しても抗菌活性を示すことが知られている。しかしながらこれらは臨床上重複な感染症の原因として知られている緑膿菌や变形菌に対して有効な抗菌活性を発揮しないこと、また薬剤耐性菌が産生する β -ラクタマーゼに対して不安定であり現在臨床上問題とされている薬剤耐性菌に対しても有効な抗菌活性を示さない欠点を有している。

そこで本発明者らは上記の欠点を有さないセフアロスボリン類を得るべく種々研究した結果、次の基



[A, Y, R², R³ および α は後述する]
をセフアロスボリン類のアシル基のアミノ基に結合せしめることにより得られる新規な[1]式の化合物およびそれらの非毒性塩がその目的を十分満たし、極めて価値ある治療効果のあることを見い出し、本発明を完成したものである。

本発明の化合物は、次の一般式[1]で示されるセフアロスボリン類である。



[式中 R はアミノ酸残基を、R¹ は水素原子、保護形成基または塩形成陽イオンを、 α は 2 を、R² および R³ はおのおの同一の炭素原子に結合し、 α 個の R² および R³ は同一または異なる、おのおの水素原子またはアルキル基を、A は水素原子、置換基を有するかまたは有しないアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルア

ルキル、アルキルオキシアルキルまたはカルバモイル基を、Y は酸素原子または硫黄原子を、R⁴ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アシド基、第四級アンモニウム基または酸素原子、硫素原子もしくは硫黄原子を介して結合する有機基を示す]

本発明の一般式[1]において R は、アミノ酸の残基を示すが、そのアミノ酸の残基としては種々の脂肪族、芳香脂肪族、芳香族、脂環族、複素環化合物から導かれるアミノ酸の残基があげられ、カルボキシル基に対し、 α , β または γ など任意の位置にアミノ基を有するアミノ酸の残基が含まれる。この好みしい R としては、 α -アミノ酸の

残基であり、具体的に $\text{R}^5 - \text{C}(\text{R}^6) - \text{NH}_2$ で表わされる。

R⁵ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルオクチル等のアルキル基；シクロヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル基；シクロヘキセン基、シクロヘキセニル等のシクロアルケニル基；

シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル等のシクロアルカジエニル基；フェニル、ナフチル等のアリール基；ベンジル、フェネチル等のアルアルキル基；フェノオキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシ基；メチルチオメチル、エチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル等のアルキルチオアルキル基；フリル、チエニル、オキサツリル、チアツリル、イソオキサツリル、イソチアツリル、イミダツリル、ピラツリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、キナツリル、インドリル、インダツリル、1,3,4-オキサジアツリル、1,2,4-オキサジアツリル、1,3,4-チアジアツリル、1,2,4-チアジアツリル等分子中に異種原子 β 、 α または δ を任意に有する複素環式基であり、また上記 R^6 であらわされる各基は、たとえばハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルチオ基、アシル基、アルキルスルホニルアミノ基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

R^6 は水素原子を示し、また R^6 と R^6 が隣接する炭素原子と共にシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル環；シクロペンチニル、シクロヘキセニル等のシクロアルケニル環；シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル等のシクロアルカジエニル環を形成してもよい。

また R^1 は水素原子、保護形成基または塩形成陽イオンであり、保護形成基としては従来ペニシリンおよびセフアロスボリン系化合物の分野で通常使用されているものがあげられる。たとえば

(1) 接触還元、化学的還元またはその他の酸和条件で脱離する性質を有するエステル形成基、たとえばトルエンスルホニルエチル等のアリールスルホニルアルキル基；ベンジル、4-ニトロベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、3,5-ジ(tert.-ナチュル)-4-ヒドロキシベンジル等のアルアルキル基；ベンツイルオキシメチル、アルカノイルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；tert.-ナチュル、トリクロルエチル等の

アルキル基；フェナシル基；メトキシメチル等のアルキルオキシアルキル基；ビペリジノエチル、4-メチルビペリジノエチル、モルホリノエチル、ビロリジノエチル等の複素環式アミノアルキル基など。

(2) 生体内において酵素により容易に脱離するエステル形成基、たとえば、ビパロイルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；フタライド基；インダニル基など。

また、塩形成陽イオンとしては、従来ペニシリンまたはセフアロスボリン系化合物の分野で知られているものがあげられ、特に非対称塩類を形成するものが好ましい。具体的にはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等の含頭帶有機塩基との塩類があげられる。

図1の R^2 および R^3 は同一または異なつて水素

原子；メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等のアルキル基；Aは水素原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル等のアルキル基；ビニル、プロベニル、ブテニル等のアルケニル基；シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のシクロアルキル基；フェニル、ナフチル等のアリール基；ベンジル、フェネチル等のアルアルキル基；アセチルオキシエチル、ビパロイルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル等のアシルオキシアルキル基；カルバモイル、N-アルキルアミノカルボニル(メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル等)、N-アリールアミノカルボニル(フェニルアミノカルボニル等)、N,N-ジアルキルアミノカルボニル(N,N-ジメチルアミノカルボニル、N,N-ジエチルアミノカルボニル等)、複素環式アミノカルボニル(ビ

ロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル等)等のカルバモイル基を示す。

上記Aで表わされる各基はさらにたとえはハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルテオ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基(ジアルキルアミノ、複素環式アミノ等)、カルボキシル基、アシル基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

また、R⁶の第四級アンモニウム基としては、ピリジニウム、キノリニウム、イソキノリニウム、ピリミジニウム等があげられる。

またR⁶のO、Nまたは日を介して結合する有機基としては、メトオキシ、エトオキシ、プロポオキシ等のアルキルオキシ基；フェノオキシ、ナフトオキシ等のアリールオキシ基；ベンジルオキシ、フェニルオキシ等のアルアルキルオキシ基；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ナトリルオキシ、ベンゾイルオキシ、ナフтиルオキシ、シクロヘキサンカルボニルオキシ、シクロヘキサ

ンカルボニルオキシ、フロイルオキシ、セノイルオキシ等のアシルオキシ基；カルバモイルオキシ、N-メチルアミノカルボニルオキシ、N,N-ジメチルアミノカルボニルオキシ、ヨアセチルアミノカルボニルオキシ、フェニルアミノカルボニルオキシ、ベンジルアミノカルボニルオキシ、シクロヘキシルアミノカルボニルオキシ等のカルバモイルオキシ基；グアニジノ、アミノ、N-アルキルアミノ(N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ等)、N,N-ジアルキルアミノ(N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N,N-ジブチルアミノ等)、複素環式アミノ(ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ等)等のアミノ基；メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のアルキルチオ基；フェニルチオ、(1-または2-)ナフチルチオ等のアリールチオ基；ベンジルチオ、シクロヘキサンカルボニルチオ、フロイルチオ、セノイルチオ、イソチアツールカルボニルチオ、イソオキサツールカルボニルチオ、チアジアツールカルボニルチオ、トリアツールカルボニルチオ等のアシルチオ基；チオカルバモイルチオ、N,N-ジエチルチオカルバモイルチオ、1-ピペリジノチオカルボニルチオ、1-モルホリノチオカルボニルチオ、4-メチル-1-ピペラジノチオカルボニルチオ等のチオカルバモイルチオ基；メトオキシチオカルボニルチオ、エトオキシチオカルボニルチオ、プロポオキシチオカルボニルチオ、ブトオキシチオカルボニルチオ等のアルキルオキシチオ等のアルキルオキシチオカルボニルチオ基；アミジノチオ、N-メチルア

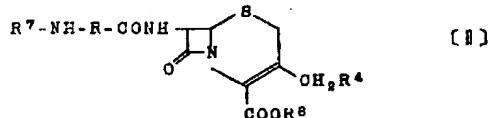
ルチオ、ブチリルチオ、ベンゾイルチオ、(1-または2-)ナフтиルチオ、シクロヘキサンカルボニルチオ、シクロヘキサンカルボニルチオ、フロイルチオ、セノイルチオ、イソオキサツールチオ、イソチアツールチオ、イミダツリルチオ、ピラツリルチオ、ピリジルチオ、ピラジニルチオ、ピリミジニルチオ、ピリダジニルチオ、キノリルチオ、イソキノリルチオ、キナツリルチオ、インドリルチオ、インダツリルチオ、オキサジアツリルチオ、チアジアツリルチオ、トリアツリルチオ、テトラツリルチオ、トリアジニルチオ、ベンズイミダツリルチオ、ベンズオキサツリルチオ、ベンズチオアリルチオ、トリアツロピリジルチオ、ブリニルチオ、ピリジン-N-オキサイド-2-イルチオ、ピリダジン-N-オキサイド-6-イルチオ等の異種原子O、Nまたは日を任意に含有する複素環チオ基を示す。

上記B⁶で表わされる各基はさらにたとえはハロゲン原子、アルキル基、アルキルオキシ基、アルキルテオ基、ニトロ基、シアノ基、アシルアミノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

本発明の化合物である上記化合物〔1〕は光学異性体を有し、D-体、L-体、ラセミ体のいずれも本発明に含まれる。

次に本発明の化合物〔1〕は、次に示す製法(1)、(2)および(3)の方法によつて製造される。

製法(1): 一般式

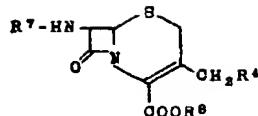


で示される化合物[II]と、一般式



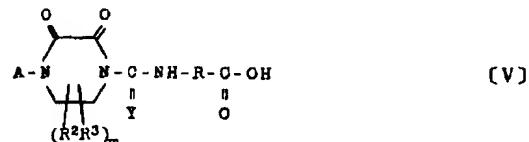
で示される化合物 [II] の $\text{—C(OH)C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3\text{CO—}$ 基 [以下 (チオ)カルボキシル基という] における反応性誘導体とを反応させて [I] の化合物を得る方法。

製法(2): 一般式



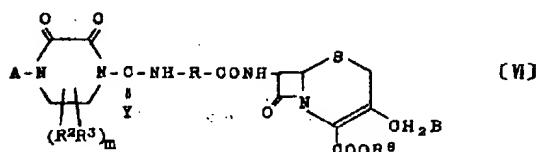
[N]

で示される化合物 [N] と、一般式



で示される化合物[V]またはその- $\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{OH}$ 基(以下カルボキシル基という)における反応性誘導体とを反応させて[I]の化合物を得る方法。

製法(3): 一般式



で示されるセフアロスボリン類と、一般式



で示される化合物 [V] または三級塩基とを反応させて [I] の化合物を得る方法。

上記〔II〕～〔VI〕式において R 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n および Y は前記した意味を有し、 R^7 は水素原子またはシリル基、リン基を示し、 R^8 は水素原子、保護形成基または塩形成陽イオンを示す。ここでいう保護形成基としては、前記したもののほか、シリル基、リン基またはスズ基が用いられ、シリル基、リン基、スズ基は従来ペニシリンまたはセフアロスボリンの分野においてアミノ基またはカルボキシル基の保護基として通常使用されているものがあげられ、をとどけ。

$(\text{CH}_3)_3\text{Si}^-$ 、 $[\text{O}^-\text{P}(\text{O}^-)(\text{O}_2\text{H}_2)_2]_3\text{Si}^-$ 等があげられる。また塩形成陰イオンとしては前記非弾性塩のほかにトリメチルアミン、トリナチュルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等があげられる。

また、化合物[V]は製法(1)および(2)の方法

によって得られる本発明の化合物[1]の一部の化合物であり、従つて製法(3)は化合物[1]のある化合物を原料として、その他の化合物[1]を製造する方法である。

Bは東核試験にて上に示すに備きかえられる開換基を示し、たとえば塩素、臭素等のハロゲン原子；ホルミルオキシ、アセトオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ピバロイルオキシ等の低級アルカノイルオキシ基；ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等のアリールカルボニルオキシ基；チオベンゾイルオキシ、チオナフトイルオキシ等のアリールチオカルボニルオキシ基；ベンゾイルチオ、ナフトイルチオ等のアリールカルボニルチオ基；チオベンゾイルチオ、チオナフトイルチオ等のアリールチオカルボニルチオ基；カルバモイルオキシ基；チオカルバモイルオキシ基；ピリジン- N -オキサイド-2-イル基；ピリダジン- N -オキサイド-6-イル基があげられる。

上記日で表わされる各基は、さらにたとえハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ

基、アルキルチオ基、アシル基等の種々の置換基で置換されていてもよい。

〔IV〕式中、R⁰はシアノ、アジドまたはO、NまたはSを介して結合する有機基を示し、この有機基はR⁴と同一のものを示す。

Mは、水素原子あるいはアルカリ金属、アルカリ土類金属を示す。

また、製法(3)で使用される三級塩基としては、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリミジン等があげられる。この三級塩基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル、カルバモイル基等で置換されていてもよい。

化合物〔II〕としては、D-体、L-体またはラセミ体のいずれをもちいることができる。

また、化合物〔II〕の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体としては、一般に酸アミド化合物の合成反応に用いられているカルボン酸の反応性誘導体が適用される。たとえば酸ハライド、酸アジド、酸シアナイト、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等があげられる。特に酸クロ

特開昭57-118588(9)

ライド、酸プロマイド等の酸ハライド、またはシアノメチルエスチル、トリクロルメチルエスチル等の活性エスチルが好ましい。

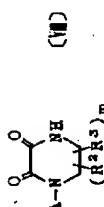
化合物〔II〕の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体は公知の方法に準じて合成されるジケトビペラシン類〔V〕に



[A、R²、R³およびmは前記したものを示す。] ホスゲン、チオホスゲン、クロルギ酸、トリクロルメチルエスチル等を作用させることにより容易に得ることができる。

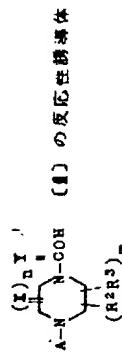
具体的に化合物〔V〕および〔II〕の反応性誘導体としては、たとえば次のものがあげられるが、これに限定されるものでないことはいうまでもない。

表 1



化 合 物	融点 (再結晶溶媒)	IR (cm ⁻¹)
	158 °C (1PA)	$\nu_{\text{C=O}} 1695, 1660$ $\nu_{\text{NH}} 3220$
	油状物	$\nu_{\text{C=O}} 1730-1650$ $\nu_{\text{NH}} 3300-3200$
	124 °C ()	$\nu_{\text{C=O}} 1680, 1650$ $\nu_{\text{NH}} 3250$
	98-100 °C ()	$\nu_{\text{C=O}} 1680, 1650$ $\nu_{\text{NH}} 3200, 3100$
	111-113 °C (CO ₂)	$\nu_{\text{C=O}} 1695, 1670$ $\nu_{\text{NH}} 3240, 3150$
	166-167 °C ()	$\nu_{\text{C=O}} 1650$ $\nu_{\text{NH}} 3300-3200$
	104-106 °C (1PS)	$\nu_{\text{C=O}} 1700, 1660$ $\nu_{\text{NH}} 3200, 3100$
	111-115 °C (1PS)	$\nu_{\text{C=O}} 1700, 1660$ $\nu_{\text{NH}} 3200, 3100$

表 2



化 合 物	物 性 m.p. 94-95 °C (分離) (CH ₃ O) ₂ -Et ₂ O)	IR (cm ⁻¹)
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1790, 1680	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$ 油状物	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1790, 1720 1670	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$ (AcOEt) (分離)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 1710-1640	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 ν_{NH} 3200-3100
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$ 油状物	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$ (AcOEt) (分離)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 1710-1640	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 ν_{NH} 3200-3100
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$ (分離)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1780, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1790, 1720-1665	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1790, 1720-1640 ν_{NH} 3200, 3100

注: IPA = $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$
 IPB = $(\text{CH}_3)_2\text{CHOCH}(\text{CH}_3)_2$
 AcOEt = $\text{CH}_3\text{COOCCH}_3$
 EtOH = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	112-115 °C (IPB)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	116-120 °C (IPB)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3225, 3100
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	136-137 °C (7-ヒドロキシ)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1680, 1655 ν_{NH} 3200, 3100
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	202-204 °C (IPB)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1690, 1645 ν_{NH} 3260
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	128-129 °C (EtOH)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700-1650 ν_{NH} 3200-3100
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCl}$	127-128 °C (AcOEt)	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1660 ν_{NH} 3200, 3080

<chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)OC)CC1</chem>	油状物	$\nu_{C=O}$ 1780, 1720-1640
<chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)OC)CC1</chem>	結晶	$\nu_{C=O}$ 1780, 1720-1640
<chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)OC)CC1</chem>	結晶	$\nu_{C=O}$ 1775, 1660-1620
<chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)OC)CC1</chem>	結晶	$\nu_{C=O}$ 1785, 1720-1650
<chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)OC)CC1</chem>	油状物	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720, 1680
<chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)OC)CC1</chem>	油状物 (<i>f</i> , 瓶)	$\nu_{C=O}$ 1785, 1680
<chem>CC(=O)N1CCN(C(=O)OC)CC1</chem>	油状物 (<i>f</i> , 瓶)	$\nu_{C=O}$ 1725, 1675

注 : $Bz_2O = CH_3CO_2CH_2CO_2CH_3$
 $AcOBu = CH_3COO(CH_2)_3CH_3$

また一般式(V)で示される化合物は、たとえば反応に不活性な溶媒中脱酸剤の存在下に、一般式



式中 R は前記した意味を有する。

で示されるアミノ酸(IV)や D- 体、 L- 体またはラセミ体のいずれも使用することができる。)のアルカリ金属、アルカリ土類金属、または含窒素有機塩基との塩と、一般式(IV)で示される化合物の(チオ)カルボキシル基における反応性誘導体とを反応させることによつて容易に得ることができ、 D- 体、 L- 体またはラセミ体いずれをも使用される。好ましいものとしては、たとえば次のものがあげられるが、これに限定されるものでないことはいうまでもない。

α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - フエニル酢酸

α - (4 - アセトキシエチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - フエニル酢酸

α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - フエニル酢酸

α - (4 - ロ - プロピル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - フエニル酢酸

α - (4 - ロ - プチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸

α - (4 - イソプロピル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸

α - (4 - ロ - ベンチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸

α - (4 - ロ - ヘキシル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸

α - (4 - ロ - ヘプチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸

α - (4 - ロ - オクチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸

α - (4 - アリル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸

α - (4 - フエニル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 -

ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸
 α-(4-ア-クロロエチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸
 α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシフエニル酢酸
 α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシフエニル酢酸
 α-(6-メチル-4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸
 α-(4,6-ジメチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸
 α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸
 α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-1,4-シクロヘキサジエニル酢酸

特開昭57-118588(12)
 α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-1,4-シクロヘキサジエニル酢酸
 α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-1,4-シクロヘキサジエニル酢酸
 α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-1,4-シクロヘキサジエニル酢酸
 α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸
 α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸
 α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸
 α-(4-ピロリジノエチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)-2-チエニル酢酸

ソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸

また一般式(V)で示される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体としては、一般に酸アミドの合成反応で用いられているカルボン酸の反応性誘導体が適用される。

たとえば、酸ハライド、酸無水物、有機または無機酸との混合酸無水物、活性酸アミド、酸シアン化物、活性エステル等があげられる。特に酸塩化物、混合酸無水物、活性酸アミドが好ましい。混合酸無水物としては、たとえば置換酢酸、アルキル炭酸、アリール炭酸、アルアルキル炭酸との混合酸無水物があげられる。活性エステルとしては、たとえばシアノメチルエステル、置換フエニルエステル、置換ベンジルエステル、置換チエニルエステル等があげられる。また活性酸アミドとしては、たとえばN-アシルサツカリン、N-アシルイミダツール、N-アシルベンジルアミド、N-ジシクロヘキシル-N-アシル尿素、N-アシルスルホンアミド等があげられる。

次に製法(1)、(2)および(3)の実施態様を説明する。製法(1)および(2)はほぼ同様の条件で実施できる。すなわち、化合物(I)もしくは化合物(V)を反応に不活性な溶媒、たとえば水、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、メトキシエタノール、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、メチルイソプロピルケトン等の1種または2種以上の混合溶媒に溶解または懸濁させ、これに化合物(I)の反応性誘導体もしくは化合物(V)または化合物(V)のカルボキシル基における反応性誘導体を塩基の存在下または不存在下に-60~80℃好ましくは-40~30℃で反応させる。反応時間は一般に5分~5時間で十分である。

ここで用いられる塩基としては、水酸化アルカリ、炭酸水素アルカリ、炭酸アルカリまたは酢酸アルカリ等の無機塩基、またはトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、

ヨーメチルピペリジン、ヨーメチルモルホリン、ルチジン、コリジン等の第3級アミンあるいはジシクロヘキシルアミン、ジエチルアミン等の第2級アミンがあげられる。

製法(2)の反応で、化合物[V]もしくはその塩を原料として使用する際は、たとえばヨーメチルシクロヘキシルカルボジイミド、ヨーシクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N、N'-ジエチルカルボジイミド、N、N'-カルボニル(2-メチルイミダゾール)、亜リン酸トリアルキルエステル、ポリリン酸エチルエステル、オキシ塩化リン、三塩化リン、2-クロロ-1,3,2-ジオキサホスホラン、オキサゾリルクロリド、ジメチルクロロホルミニウムクロリド、ジメチルエトキシホルミニウムクロリド等のごとき脱水結合剤の存在下に行うことができる。

また製法(3)は次の方法によつて実施される。[V]式中Rがピリジン-N-オキサイド-2-イル基またはピリダジン-N-オキサイド-6-イル基を示す化合物以外の場合は、たとえば水、メタノ

ール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチルエスチル、メトオキシエタノール、ジメトオキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロルメタン、クロロホルム、ジクロルエタン等の1種または2種以上の混合溶媒中、化合物[V]と化合物[W]または第3級塩基とを反応させる。

上記反応は特に水などの極性の強い溶媒中で実施するのが好ましく、その場合、反応溶媒のpH値は2~10、特に4~8に保つことが有利であり、リン酸ナトリウムのような緩衝剤を添加して所望のpH値に調整して反応させることができる。反応条件は特に限定されないが、通常3日~70℃に加温して数時間ないしは数十時間かけて反応を行う。

また[V]式中Rがピリジン-N-オキサイド-2-イル基またはピリダジン-N-オキサイド-

6-イル基の場合は、上記溶媒中、化合物[V]と化合物[W]または第3級塩基とを塩化第二銅の存在下に反応させる。この場合、塩化第二銅の使用量は化合物[W]に対して等モル以上使用するのが好ましい。

しかし、製法(1)、(2)および(3)の反応条件は上記記載事項に限定されるものではなく、反応試剤の種類によつて適宜選択し得る。

また、(1)式中、R¹が塩形成陽イオンで示される非毒性塩は(1)式中、R¹が水素原子または保護形成基を有する化合物より常法に従つて容易に得られる。

次に、本発明化合物の代表的なものについての薬理学的性質を示す。

(1) 標準菌に対する抗菌活性

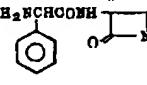
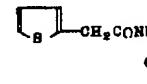
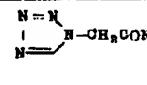
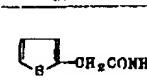
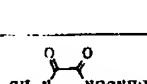
最少発育阻止濃度(MIC)：日本化学会誌(CHEMOTHERAPY)、Vol 16, 98~99(1968)にもとづいて、Heart Infusion broth(栄研化学社製)で37℃、20時間培養した菌液をHeart Infusion agar培地(栄研化学

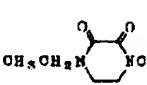
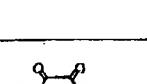
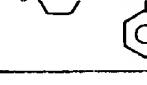
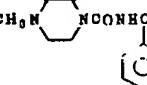
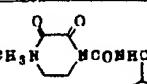
社製)に接種し、37℃、20時間培養後、菌の発育の有無を観察し、菌の発育が阻止された最少濃度をもつてMIC(mg/ml)とした。但し、接種菌量は10⁶個/プレート(10⁶個/ml)とした。

その結果は表3の如くである。

以下余白

表 3

香化 号合 物	化 合 物	Staphylo- coccus aureus 209p	Escherichia coli K12	Pseudomonas aeruginosa I.F.O.	Klebsiella pneumoniae	Proteus vulgaris 3027
	 (セファロドリシン ナトリウム)	<1.57	<1.57	>200	<1.57	100
對 照	 (セファロチン ナトリウム)	<1.57	<1.57	>200	<1.57	100
	 (セフ アジリン ナトリウム)	<1.57	<1.57	>200	1.57	200
	 (セフアロジン)	<1.57	>3.13	200	3.13	200
1		0.79	<0.1	25	3.13	3.13

2		<0.79	<0.79	25	3.13	3.13
3		0.79	<0.1	50	1.57	3.13
4		<0.79	<0.79	25	<0.79	1.57
5		0.79	<0.1	25	1.57	3.13
6		3.13	0.79	25	3.13	3.13

7		<0.79	<0.79	25	0.79	<1.57
8		6.25	<0.79	100	3.13	12.5
9		1.57	<0.79	12.5	<0.79	1.57
10		<0.79	<0.79	12.5	<0.4	<0.79
11		<0.79	1.57	100	1.56	<0.79

12		<0.79	<0.79	50	1.56	<0.79
13		<1.57	<0.1	6.25	<0.1	0.4
14		1.57	<0.4	50	0.79	3.13
15		<1.57	<1.57	12.5	<1.57	<1.57
16		<1.57	<1.57	25	<1.57	<1.57

(2) 臨床分離菌に対する抗菌活性

最少発育阻止濃度 (MIC) は、(1)と同様にして
測定した。その結果は表 4 の如くである。

以下余白

表 4-1

化合物		Staphylococcus aureus									
		MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
対	セフアログリシンナトリウム	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	3.13	25
照	セフアロテンナトリウム	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	1.56
照	セフアゾリンナトリウム	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.78	<0.4	<0.4	<0.4	0.78
照	セフアロリジン	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	0.78
	化合物 № 1	0.78	1.56	0.78	0.78	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56	50
	№ 2	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	3.13	50
	№ 3	0.78	1.56	1.56	0.78	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56	12.5
	№ 4	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56	12.5
	№ 9	0.78	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	6.25	0.78
	№ 10	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	0.78	3.13	0.78

表 4 - 2

化合物	<i>Escherichia coli</i>									
	GN 3481	GN 3455	GN 3452	GN 3465	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4	
対照	セフアログリシンナトリウム	3.13	1.56	3.13	12.5	25	1.56	1.56	25	12.5
	セフアロチンナトリウム	12.5	6.25	12.5	25	50	6.25	6.25	100	25
	セフアツリンナトリウム	1.56	1.56	1.56	6.25	25	1.56	1.56	>200	3.13
	セフアロリジン	3.13	3.13	3.13	50	100	3.13	3.13	200	6.25
化合物 No 1		6.25	6.25	12.5	100	>200	6.25	12.5	200	25
" 2		3.13	3.13	6.25	50	200	3.13	6.25	100	6.25
" 3		6.25	6.25	6.25	25	200	6.25	12.5	200	12.5
" 4		3.13	3.13	12.5	25	100	3.13	6.25	50	6.25
" 13			0.1	0.2	1.56			0.39		0.39
" 14			0.39	0.39	6.25			0.78	12.5	0.78
" 15			0.78	0.78	12.5			3.13	50	1.56

表 4 - 3

化合物	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>									
	GN 1055	GN 376	GN 82	GN 221	GN 1091	GN 2565	GN 2987	GN 163	GN 244	GN 383
対照	セフアログリシンナトリウム	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	セフアロチンナトリウム	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	セフアツリンナトリウム	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	セフアロリジン	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
化合物 No 1	200	50	50	12.5	50	100	50	50	50	50
" 2	100	12.5	25	6.25	25	50	25	25	25	12.5
" 3	200	100	100	50	100	100	50	50	100	100
" 4	100	50	50	25	50	50	25	25	50	25
" 9	50	12.5	6.25	3.13	12.5	50	12.5	12.5	25	12.5
" 10	50	12.5	12.5	6.25	12.5	50	12.5	12.5	25	25
" 13	25	6.25	6.25	6.25	6.25	25	-	-	12.5	12.5
" 14	25	12.5	25	12.5	12.5	50	-	-	12.5	12.5
" 15	25	12.5	12.5	6.25	12.5	50	-	-	25	25

表 4-4

化合物	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	S-1	S-2	S-3	S-4	N 4117	GN 4081	N 917
対照	セフアログリシンナトリウム	>200	>200	>200	>200	3.13	3.13
	セフアロチンナトリウム	>200	>200	>200	>200	6.25	12.5
	セフアゾリンナトリウム	>200	>200	>200	>200	3.13	3.13
	セフアロリジン	>200	>200	>200	>200	12.5	12.5
化合物 No. 1	200	100	100	100	25	25	6.25
2	50	50	50	50	12.5	12.5	6.25
3	200	200	200	200	25	12.5	6.25
4	100	100	100	100	6.25	6.25	3.13
9	25	25	25	25	-	-	1.56
10	25	25	25	25	-	-	0.78

表 4-5

化合物	<i>Proteus</i>		retteri
	mirebille	morgani	
セフアログリシンナトリウム	3.13	1.56	50
化合物 No. 1	3.13	3.13	1.56
2	1.56	1.56	0.8
3	6.25	3.13	3.13
4	3.13	3.13	1.56

表3、4より明らかに如く、本発明の化合物はアシル基の α -アミノ基が遊離の状態である化合物、すなわち対照のセフアログリシンに比して、一段と広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌および変形菌に對して優れた抗菌活性を有していること、また、耐性菌に対しても優れた抗菌活性を發揮していることが理解できる。

本発明のセフアロスボリン類は一般に低毒性である。

本発明の化合物は遊離の酸の形で投与されてもよいが、非毒性塩の形あるいは生理学的に許容され得るエステルの形で投与されてもよい。また生理学的に許容されないエステルについては当該分野で知られている通常の方法に従つてエステル残基を脱離せしめて遊離の酸あるいは非毒性塩の形として通常实用に供される。

これらは、ペニシリンおよびセフアロスボリン系医薬品に通常通用されている生理学的形態、たとえば錠剤、カプセル、シラップ剤あるいは注射のどとき形態で経口的に、あるいは非経口的に人

および動物に投与することができる。

次に実施例をあげて説明する。

実施例 1

$7 - [D(-)-\alpha-\text{アミノフェニルアセトアミド}] - 3 - \text{メチル} - \Delta^3 - \text{セフエム} - 4 - \text{カルボン酸}$ の1水化物4.0 gを80%含水テトラヒドロフラン60 mlに懸濁させ、攪拌しながらトリエチルアミンを滴下してpHを8.0~8.5に調整する。この溶液を0℃に冷却し、この溶液に4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライドの結晶2.5 gを10分間を要して添加する。その間トリエチルアミンを滴下して反応溶液のpHを7.5~8.0に保つ。さらにpHを7.5~8.0に保ちつつ0~5℃で15分間反応させる。反応後、ジエチルエーテル60 mlおよび水70 mlを加え攪拌後水層を分取する。得られた水層を酢酸エチル30 mlで洗浄後0~5℃に冷却し、希塩酸を加えてpHを1.5に調整し、析出する白色結晶を伊取し、十分水洗後、乾燥すれば融点185~186℃(分解)を示す $7 - [D(-)-\alpha-(4-\text{メチル}-$

特開昭57-118588(19)

2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-メチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸の白色結晶4.7 g(收率86%)を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1770~1760(ラクタム), 1720~1660(-COONH,-COOH) NMR(δ -DMSO) τ 値: 0.1(1H, d), 0.56(1H, d), 2.62(5H, s), 4.26~4.37(2H, dd), 5.05(1H, d), 6.1(2H, b), 6.47(2H, b), 6.63(2H, s), 7.05(3H, s), 8.02(3H, s)

4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライドの代りに表5に示す式(III)の化合物の反応性誘導体を用いて、上記と同様の操作を行えば、表5に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造はIRとNMRによって確認した。

以下余白

表5 目的化合物 性 式(II)の化合物の反応誘導体	目的化合物		
	$D(-)-$ 融点(分解)168℃、收率80%	$D(-)-$ 融点(分解)160℃、收率80.5%	$CH_3(CH_2)_2CH_2-NHCONHCONH$ 融点(分解)150℃、收率76%
$CH_3CH_2-NH-COCl$			
$CH_3CH_2-NH-COCl$			

実施例 2

(1) 1- α -ペンチル-2,3-ジオキソビペラジン0.92 gを攪拌下無水ジオキサン15 mlに溶解させ、これにトリエチルアミン1.1 mlおよびトリメチルシリルクロライド1.08 gを加える。ついで室温で20時間攪拌したのち生成したトリエチルアミンの塩酸塩を伊別し、伊液を0.6 mlのホスゲンを含む無水テトラヒドロフラン10 mlの溶液中へ0~5℃で滴下する。ついで5~10℃で30分間、室温で2時間反応させたのち減圧下に溶媒を留去すると淡黄色の1- α -ペンチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライドの油状物1.21 gを得る。

IR(film)cm⁻¹:

$\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720~1765

(2) $7 - [D(-)-\alpha-\text{アミノフェニルアセトアミド}] - 3 - \text{メチル} - \Delta^3 - \text{セフエム} - 4 - \text{カルボン酸}$ の1水化物1.70 gを80%含水テトラヒドロフラン50 mlに懸濁させ、これに攪拌しながら

トリエチルアミンを加えて溶解させ、pH 8.0～8.5に調整する。この溶液を0～5℃に冷却し、4-ローペンチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライド1.21gを含む無水テトラヒドロフラン溶液7mlを滴下する。

その間トリエチルアミンを加えてpHを7.5～8.0に保つ。さらにpHを7.5～8.0に保ちつつ、同温度で1時間、5～10℃に昇温して2時間反応させる。反応後、減圧下にテトラヒドロフランを除去し、残留物を水20mlを加えて溶解させ、酢酸エチル20mlで2回洗浄する。再び水層に酢酸エチル40mlを加え氷冷下ゆつくり希塩酸を加えpHを1.5に調整し、酢酸エチル層を分取する。酢酸エチル層を2回水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ついで2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩0.75gを含む酢酸エチル溶液10mlを0～5℃で滴下し、析出する白色結晶を沈取し、酢酸エチル、ついでジエチルエーテルで洗浄すれば融点164～166℃(分解)を示す7-(+)-(+)-(4-ローペンチル-2,3-ジオキソ

-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド)～3-メチル-△⁵-セフェヌ-4-カルボン酸のナトリウム塩1.95g(収率75%)を得る。

IR(KBr)cm⁻¹ : ν= 1750(ラクタム), 1720～1660(-OON<), 1590(-OOO[⊖])

HNMR(¹H- D_6 -DMSO+D₂O)τ値 :

2.58(5H,s), 4.53(1H,s), 4.49(1H,d), 5.17(1H,d), 6.10(2H,b), 6.42～6.87(6H,m), 8.09(3H,s), 8.60～8.90(6H,b), 9.12(3H,t)

4-ローペンチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライドの代わりに表6に示す式(I)の化合物の反応性誘導体を用いて上記と同様の操作を行えば、表6に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造はIRとNMRによつて確認した。

表 6	
式(I)の化合物の反応性誘導体	目的化合物
<chem>CC(C(=O)N(C)C(=O)C)C</chem>	<p>D(-)- <chem>CC(C(=O)N(C)C(=O)C)C(C(=O)N(C)C(=O)C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)C</chem></p> <p>融点(分解) 160℃、収率 77.7%</p>
<chem>CC(C(=O)N(C)C(=O)C)C</chem>	<p>D(-)- <chem>CC(C(=O)N(C)C(=O)C)C(C(=O)N(C)C(=O)C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)C</chem></p> <p>融点(分解) 158℃、収率 78%</p>

D(-)-	<chem>CC(C(=O)N(C)C(=O)C)C(C(=O)N(C)C(=O)C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)C</chem>
	<chem>CC(C(=O)N(C)C(=O)C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C)C(=O)C</chem>

(65)

実施例3

実施例1と同様の操作を行つて7-[D(-)- α -アミノエニルアセトアミド]-3-メチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸メトキシメチルエステルの塩酸塩1.5gと4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライドから融点146~148°C(分解)を示す7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)エニルアセトアミド]-3-メチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸メトキシメチルエステル1.6g(收率86%)を得る。

実施例4

7-[D(-)- α -アミノエニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.20gを無水クロロホルム1.5mlに懸濁させ、これにトリエチルアミン0.17mlを加え溶解させる。この溶液を0°Cに冷却し4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライド0.11gを加えたのち室温まで昇温

特開昭57-118588(21)

し2時間反応させる。次に反応液を減圧乾燥し残留物に水1.5mlを加えて溶解させこの溶液を酢酸エチル1.0mlで洗浄する。再び水層に酢酸エチル2.0mlを加え氷冷下2N塩酸を加えてpHを1.5に調整する。次いで酢酸エチル層を分取し水、飽和食塩水で順次洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去すれば融点175°C(分解)を示す7-[D(-)- α -(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)エニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸の白色結晶0.22g(收率76%)を得る。

IR(KBr)cm⁻¹ :

ν C=O 1770(ラクタム) 1720~1650
(-CON<, -COOH)

NMR(d₆-DMSO) τ 値 ;

0.23(1H, d), 0.63(1H, d),
2.66(5H, s), 4.32(1H, q),
4.43(1H, d), 5.05(1H, d),
5.21(2H, q), 6.15(2H, dd),

6.40(2H, dd), 6.57(2H, dd),
7.0(3H, s), 8.0(3H, s)

これを、含水アセトンから再結晶すれば融点198~200°C(分解)を示す白色結晶を得る。

4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライドの代りに表7に示す式(M)の化合物の反応性誘導体を用いて上記と同様の操作を行えば、表7に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造はIRとNMRによつて確認した。

以下余白

式(Ⅲ)の化合物の反応性誘導体	目的化合物
	D(-)- 融点(分解) 150°C, 収率 83.4%
	D(-)- 融点(分解) 165°C, 収率 83%
	D(-)- 融点(分解) 146°C, 収率 82%
	D(-)- 融点(分解) 112°C, 収率 95%
	D(-)- 融点(分解) 134°C, 収率 90.2%

実施例 5

(1) D(-)-フェニルグリシンナトリウム塩 28.2 g を水 150 ml に溶解させ、酢酸エチル 200 ml およびトリエチルアミン 18.2 g を加えて 0 °C に冷却しこれに攪拌下 4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルクロライド 3.43 g を 15 分を要して加える。ついで 5~10 °C で 15 分間反応させたのち水層を分取し氷冷下 2 HCl-塩酸を加えて pH を 0.5 に調整する。析出する結晶を伊取し水洗後乾燥すれば融点 195 °C (分解) を示す D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ) フェニル酢酸の白色結晶 4.2 g を得る。

IR (KBr) cm^{-1} :

$\nu_{\text{C=O}}$ 1700, 1660 (-OOC-), -COOH)

NMR (d_6 -DMSO) τ 値 :

0.1 (1H, d) 2.65 (5H, s) 4.60
(1H, d) 6.10 (2H, bs) 6.50
(2H, bs) 7.0 (3H, s)

層を分取し水、飽和食塩水で順次洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去すれば融点 160 °C (分解) を示す 7-(D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ) フェニルアセトアミド)-3-[5-(2-メチル-1,3,4-テアジアツリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸の淡黄色結晶 0.58 g (収率 91 %) を得る。

IR (KBr) cm^{-1} :

$\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (ラクタム) 1650~1720

(-OOC-, -COOH)

NMR (d_6 -DMSO) τ 値 :

0.2 (1H, d) 0.6 (1H, d) 2.60
(5H, s) 4.35 (1H, q) 4.40
(1H, d) 5.0 (1H, d) 5.70 (2H, q) 6.10 (2H, bs) 6.25~6.55 (2H, 2H, bs) 7.0 (3H, s) 7.30 (3H, s)

D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ

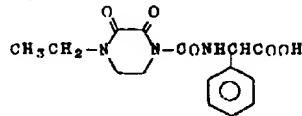
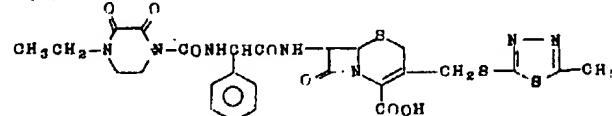
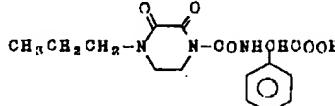
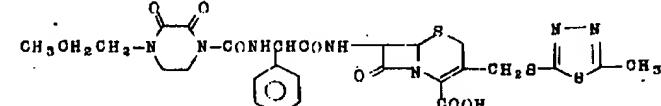
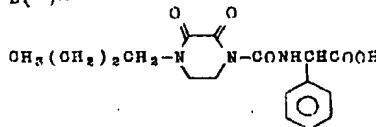
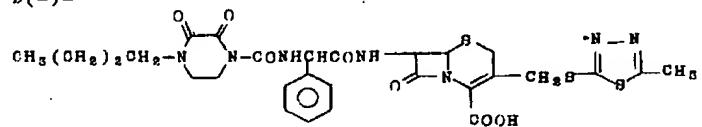
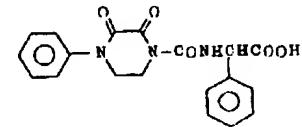
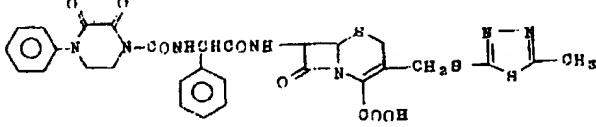
特開昭57-118588(23)

(2) 上記(1)で得られた D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ) フェニル酢酸 0.31 g を無水塩化メチレン 15 ml に懸濁しこれにメチルモルホリン 0.11 g を加え溶解させる。次にこの溶液を -20 °C に冷却しクロル炭酸エチル 0.13 g を含む無水塩化メチレン 3 ml を加えたのち -10 ~ -20 °C で 60 分間反応させる。ついでこれに、7-アミノ-3-[5-(2-メチル-1,3,4-テアジアツリル)-チオメチル]- Δ^3 -セフェム-4-カルボン酸 0.41 g をメタノール 5 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 0.50 ml を加えて溶解させた溶液を、滴下する。滴下後 -50 ~ -30 °C で 30 分間、-30 ~ -20 °C で 60 分間、-20 ~ 0 °C で 60 分間、ついで室温で 30 分間反応させたのち反応液を減圧下濃縮する。残留物を水 10 ml に溶解し酢酸エチル 5 ml で洗浄したのち再び酢酸エチル 15 ml を加え氷冷下 2 HCl-塩酸を加えて pH 1.5 に調整する。ついで不溶物を伊別し酢酸エチル

-1-ビペラジノカルボニルアミノ) フェニル酢酸の代りに表 8 に示す式[V]の化合物を用いて、上記と同様に操作すれば表 8 に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造は IR と NMR によつて確認した。

以下余白

表 8

式(V)の化合物	目的・化合物
D(−)- 	D(−)-  融点(分解) 150°C、収率 9.1%
D(−)- 	D(−)-  融点(分解) 147°C、収率 85.4%
D(−)- 	D(−)-  融点(分解) 144°C、収率 84.3%
D(−)- 	D(−)-  融点(分解) 167°C、収率 93%

实施例 6

D(-)-a-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸 0.3 g と、7-アミノ-3-(5-セ1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸 0.33 g を用いて、実施例5と同様の操作を行えば融点 161~163°C (分解) を示す 7-(D(-)-a-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド)-3-(5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル)- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸 0.5 g (収率 76%) を得る。

IR(nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1775 (ラクタム)

1 7 2 0 - 1 6 6 0 (-CON< , -COOH)

NMR (d_6 -DMSO) τ 值：

0.02 (1H, d), 0.34 (1H, d),
2.48 (5H, s), 4.17 (1H, q),
4.26 (1H, d), 4.92 (1H, d),
5.66 (2H, s), 6.01 (5H, s).

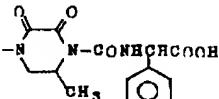
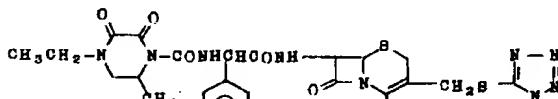
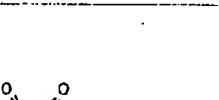
特開昭57-118588 (25)

6.35 (4 H, s), 7.0 (3 H, s)

D-(+)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラシノカルボニルアミノ)フェニル酢酸の代りに、表9に示す式(V)の化合物を用いて上記と同様の操作を行えば表9に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物はIRとNMRによりて確認した。

以下參白

安 9

式(V)の化合物	目的化合物
D(-)- 	D(-)-  * 融点(分解) 170℃, 収率 63.6%
D(-)- 	D(-)-  融点(分解) 173℃, 収率 68%
D(-)- 	D(-)-  融点(分解) 163℃, 収率 74.8%

*無水塩化メチレンを実施例5で使用したメタノールに置き換えた。

実施例 7

D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸 0.31 g と 7-アミノ-3-[5-(1,3,4-チアジアゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸 0.34 g を用いて実施例 5 と同様の操作を行えば融点 158~159°C (分解) を示す 7-[D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニルアセトアミド]-3-[2-(1,3,4-チアジアゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸 0.47 g (収率 71.5%) を得る。

IR(nujol) cm⁻¹ : ν_{C=O} 1775(ラクタム)
1720-1760
(-OONH, -COOH)

D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸の代りに D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル

酢酸を用いて、上記と同様の操作を行えば融点 123°C (分解) を示す 7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニルアセトアミド]-3-[2-(1,3,4-チアジアゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸 (収率 65.4%) を得る。

実施例 8

D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸 0.31 g と 7-アミノ-3-[2-(1-メチル-1,3,4-トリアゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸 0.39 g を用いて、メタノールの代りに塩化メチレンを用い^ると、実施例 5 と同様の操作を行えば、7-[D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニルアセトアミド]-3-[2-(1-メチル-1,3,4-トリアゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸 0.43 g (収率 70%) を得る。

IR(nujol) cm⁻¹ : ν_{C=O} 1780(ラクタム)
1720-1650
(-OONH, -COOH)

D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フエニル酢酸の代りに表 10 に示す式 [V] の化合物を用いて上記と同様の操作を行えば表 10 に示す対応する目的化合物を得る。各々の目的化合物の構造は IR と NMR によって確認した。

以下余白

表 10

実施例 9

(1) D(-)-α-アラニン 0.9 g を水 1.5 ml に懸濁し、トリエチルアミン 2.05 ml を加えて水に D(-)-α-アラニンを溶解させ 0℃ に冷却する。この溶液に 4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライド 2.3 g を 1.5 分を経て加え氷冷下で 30 分反応させ希塩酸を加えて、pH を 2.0 に調整する。減圧下で水を留去し残留物に 30 ml のアセトンを加え不溶物を沪別する。沪液に 2-エチルヘキサン酸のナトリウム塩 1.6 g を含むアセトン溶液 10 ml を加え、析出結晶を沪取り乾燥すれば融点 115~118℃ (分解) を示す D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ) プロピオニ酸のナトリウム塩 2.1 g (収率 78.5%) を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700, 1680, 1600 (-ooN< -ooo)

(2) 実施例8と同様の方法でD(-) - a - (4~メ
テル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジンカル

ポニルアミノ)プロピオニ酸のナトリウム塩と
 7-アミノ-3-アセトキシメチル-△⁵-セ
 フエム-4-カルボン酸から7-[D(-)-a-
 (4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラ
 ジノカルボニルアミノ)プロピオニアミド]-
 3-アセトキシメチル-△⁵-セフエム-4-
 カルボン酸を得る。得られた生成物をアセトン
 20 mLに溶解させ、これに2-エチルヘキサン
 酸のナトリウム塩0.65 gを含むアセトン5 mL
 を加える。析出結晶を沪取り乾燥すれば融点
 195°C(分解)を示す7-[D(-)-a-
 (4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノ
 カルボニルアミノ)プロピオニアミド]-3-
 アセトキシメチル-△⁵-セフエム-4-カル
 ボン酸のナトリウム塩1.2 g(収率67.7%)
 を得る。

IR(KBr) cm⁻¹ : νc=o 1780 (ラクダム)
 1710-1660 (-OOH),
 1600 (-C=O)

実施例8と同様の方法で7-アミノ-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸とD(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニル酢酸から融点147~149°C(分解)を示す7-[D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸(収率62.0%)を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: ν_{c=ο} 1765(ラクタム)
1720-1660
(-CON<, -COOH)

上記と同様の方法で、7-アミノ-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸とD(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロ

キシフェニル酢酸から7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸を得た。融点188~190°C(分解)。

実施例11

実施例5と同様の方法でD(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸と7-アミノ-3-アジドメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸から融点18.5~188°C(分解)を示す7-[D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アジドメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸(収率68.0%)を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: ν_{c=ο} 1775(ラクタム)
1720-1660
(-CON<, -COOH)

VN₅ 2090

実施例12

7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸0.57gをpH6.3のリン酸緩衝液10mlに懸濁させ、炭酸水素ナトリウム0.07gを加える。この溶液に1-メチル-5-メルカプト-1,2,3,4-テトラゾール0.12gを加えて溶解させ、希塩酸と炭酸水素ナトリウムでpHを6.5~6.7に保ちながら2~4時間反応させる。反応後この溶液を冷却し希塩酸でpH5.0に調整する。反応溶液を酢酸エチルで十分洗浄し、水層を分取し希塩酸を加えてpHを1.5にする。析出結晶を採取し乾燥後酢酸エチルで洗浄すれば、融点163~165°C(分解)を示す7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]-△³-セ

フエム-4-カルボン酸0.47g(収率74.5%)を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: ν_{c=ο} 1775(ラクタム)
1720-1660
(-CON<, -COOH)

NMR(d₆-DMSO)τ値:

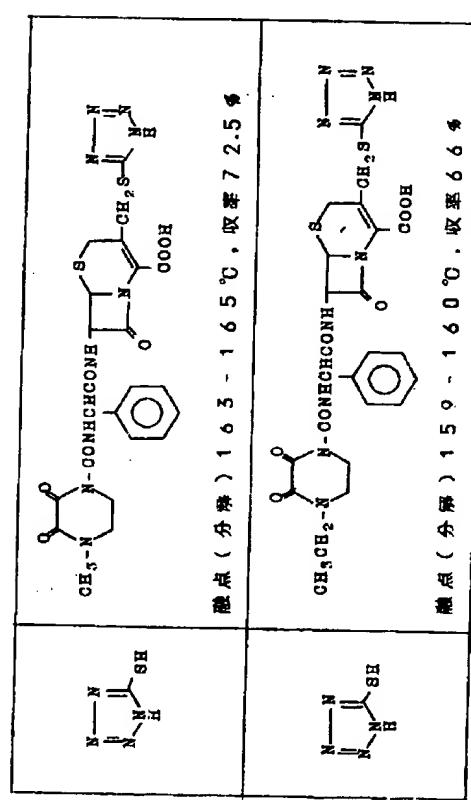
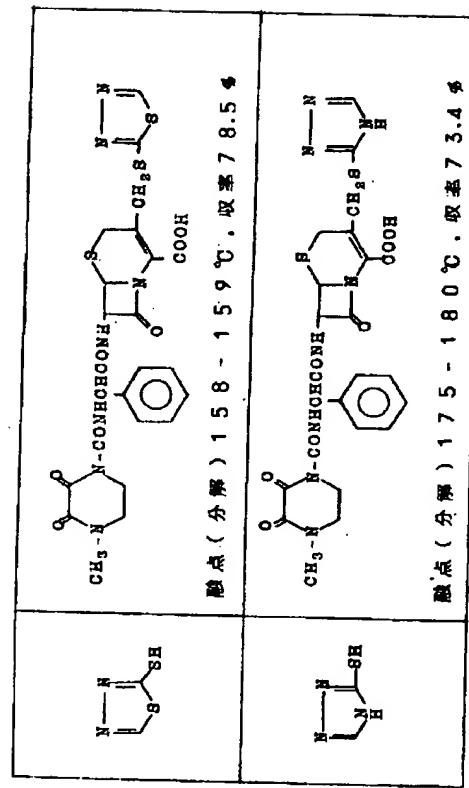
0.18(1H,d), 0.55(1H,d), 2.64(5H,s),
4.3(1H,q), 4.4(1H,d), 5.0(1H,d), 5.75
(2H,s), 6.05(5H,s), 6.3-6.8(6H),
8.92(3H,t)

上記と同様の方法で7-[D(-)-α-(4-メチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニル)フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸又は7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-フェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸と表11に示す式[V]の化合物から表11に示す対応する目的化合物を得る。目的化合物はすべてD(-)異性体であり、各々

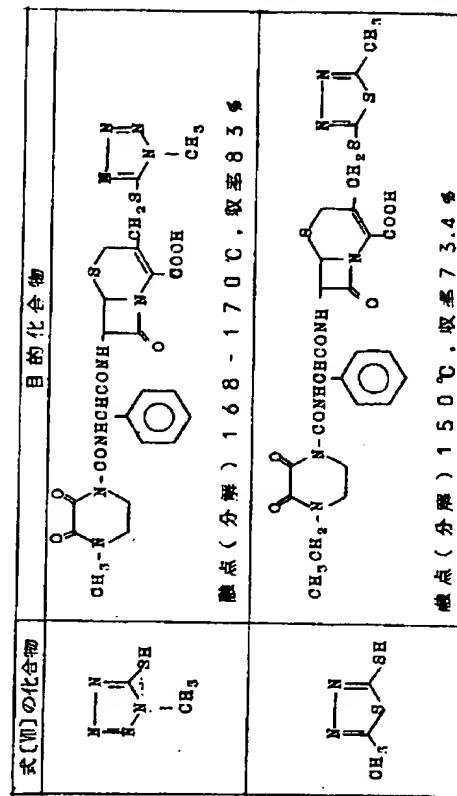
の構造は IR と NMR によって確認した。

特開昭57-118588(29)

以下余白

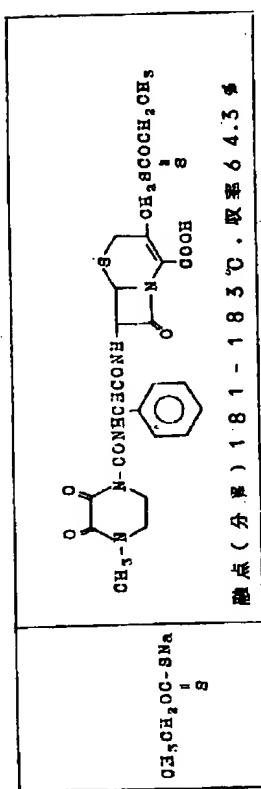
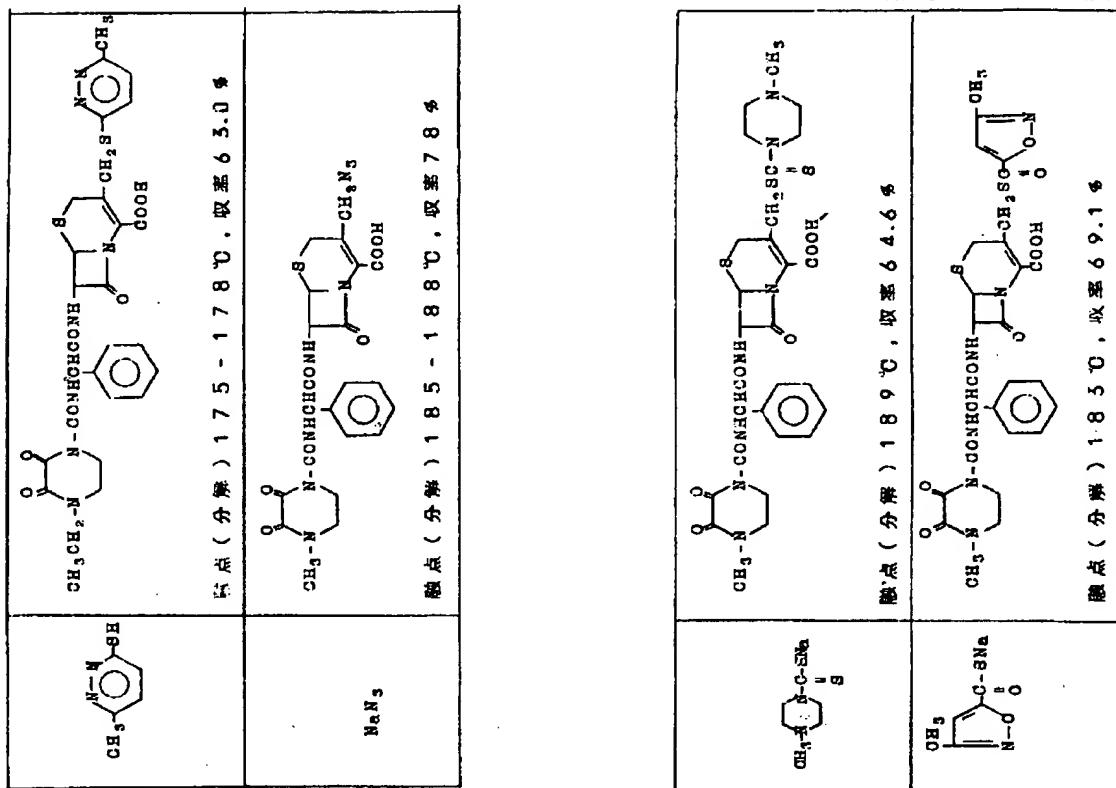


11



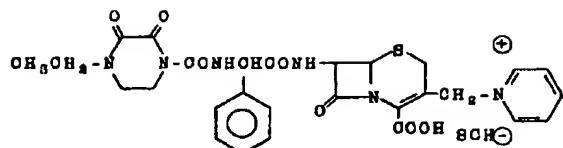
	熔点(分解) 128 - 129 °C. 吸湿 6.7.7 #
	熔点(分解) 95 - 98 °C. 吸湿 6.6.6 #
	熔点(分解) 177 - 180 °C. 吸湿 7.0.3 #
	熔点(分解) 180 - 182 °C. 吸湿 6.8.7 #

	熔点(分解) 182 - 184 °C. 吸湿 6.8 #
	熔点(分解) 192 - 194 °C. 吸湿 7.2.3 #
	熔点(分解) 156 - 157 °C. 吸湿 6.7.0 #
	熔点(分解) 175 - 180 °C. 吸湿 7.8.0 #



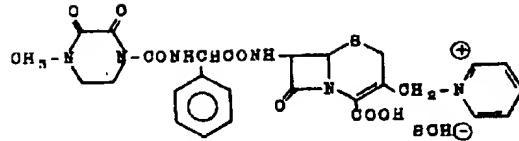
案 例 1 3

7 - [D (-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸 1.15 g を水 1.0 mL に 懸濁させ、これに 0.17 g の炭酸水素ナトリウム を加えて溶解させ、ついでピリジン 0.48 g をよびチオシアノ酸カリウム 4.1 g を加える。希塩酸と炭酸水素ナトリウムを加えて pH を 6.0 ~ 6.5 に 保ちながら 60 °C で 5 時間反応させる。反応後水 2.0 mL を加えて希臓し、クロロホルムで十分洗浄 後水層を分取し、この水層に希塩酸を加えて pH を 1.5 にする。析出結晶を汎取し、乾燥後アセトンで洗浄すれば融点 155 ~ 160 °C (分解) を示す 7 - [D (-) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - ピリジノメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸ペタインのチオシアノ酸塩 1.04 g (収率 76.3 %) を得る。この構造式を下に示す。



IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (ラクタム)
1720-1660 (-COO-)
 ν_{CONH} 2040

同様の方法で 7 - [D (H) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸とピリジンから融点 180 ~ 185°C (分解) を示す 7 - [D (H) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - ピリジノメチル - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸ペタインのチオシアノ酸塩を得る。 (収率 82.0%) この構造式を下に示す。



上記 2 化合物を常法に従つてイオン交換樹脂で処理すれば 7 - [D (H) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - ピペリジノメチル - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸ペタインおよび 7 - [D (H) - α - (4 - メチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - ピリジノメチル - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸ペタインを得る。

実施例 14

7 - [D (H) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - [2 - ピリジル - 1 - オキサイド) チオメチル] - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸のナトリウム塩 1.59g を無水メタノール 85 mL に溶解させる。この溶液に無水塩化銀

二鋼 0.65g を加えこの混合物を室温で 15 分攪拌しさらには 50°C で 14 時間反応させる。反応後氷冷しながら礎化水素を 20 分間通じる。不溶物を伊別し沪液を減圧下で濃縮する。残留物に 5% の無水炭酸ナトリウム 20 mL を加え、不溶物を伊別し沪液に希塩酸を加えて pH を 6.5 に調整する。ついで酢酸エチル 10 mL ずつで 3 回洗浄し水層を分取し、希塩酸を加えて pH を 1.8 に調整する。この析出結晶を沪取し、減圧下で乾燥後酢酸エチル - クロロホルム混合溶媒 (1 : 1) で洗浄すれば融点 162 ~ 166°C (分解) を示す 7 - [D (H) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - メトキシメチル - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸 0.40g (収率 30.5%) を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (ラクタム)
1700 (-COOH),
1666 (-COO-)

1H-NMR (d_6 -DMSO) τ 値 :

0.13 (1H, d), 0.53 (1H, d),

2.61 (5H, s), 4.31 (1H, q),
4.41 (1H, d), 4.96 (1H, d),
5.82 (2H, s), 6.10 (2H, brs),
6.33 (2H, 2H, 2H, brs), 6.79
(3H, s), 8.89 (3H, t)

実施例 15

D (H) - α - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸 3.2g を無水塩化メチレン 20 mL 、ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解させ、これに N , N - ジメチルアミリン 1.33g を加えた。この溶液を -15 ~ -10°C に冷却し、クロル炭酸エチル 1.14g を含む無水塩化メチレン 5 mL 溶液を 5 分間滴して、滴下させた。更に上記温度で 60 分間反応させた。

一方、7 - アミノ - 3 - [5 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラゾリル) チオメチル] - Δ^3 - セフェム - 4 - カルボン酸 3.28g を無水アセトニトリル 6.5 mL に溶解させ、N , O - ピス (トリメチルシリル) - アセトアミド 3.04g を加え、溶液を得た。この溶液を -20°C に冷却し、これ

IC 上記反応混合物を注いだ。続いて、この混液を -10 ~ -5 °C で 60 分間反応させ、更に 5 ~ 10 °C で 60 分間反応させた。反応後、この反応物にメタノール 5 mL を加え、不溶物を沪去し、減圧下溶媒を留去した。その残留物を水 10.0 mL、酢酸エチル 50 mL の混合溶媒に溶解させ、炭酸水素ナトリウムを加えて pH 7.5 ~ 8.0 に調整した。その後、水層に酢酸エチル 80 mL とアセトン 20 mL を加え、希塩酸を加えて pH 1.5 に調整する。次に、有機層を分離し、十分に水洗し、減圧下溶媒を酢酸エチル層から留去した。その残留物をアセトン 15 mL に溶解させ、これに振盪しながら 2-プロパノール 6.0 mL を加えると、白色結晶が析出した。その析出結晶を沪別し、2-プロパノールで十分に洗浄した。乾燥後 7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸] - 3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル] - Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸 5.26 g (収率 83.6%) を得た。融点

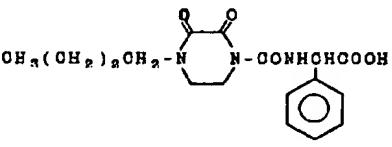
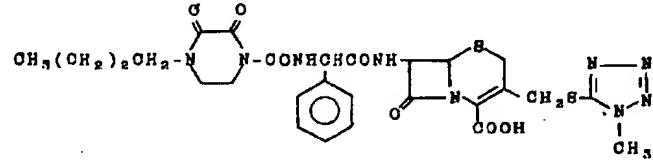
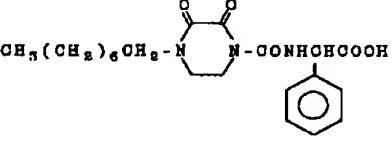
特開昭57-118588(33)
163 ~ 165 °C (分解)。この化合物の構造は IR、NMR によって確認された。

D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸のナトリウム塩を表 1-2 で示される式 [II] の化合物の反応性誘導体のそれぞれに置き換えるほかは上記に述べた操作と同様に行うと、表 1-2 で示されるそれぞれの目的化合物を得た。それぞれの目的化合物の構造は IR、NMR によって確認された。

以下余白

表 1-2

式 [II] の化合物の反応性誘導体	目的化合物
<p>D(-)-</p>	<p>D(-)-</p> <p>融点(分解) 161 ~ 163 °C, 収率 85.8%</p>
<p>D(-)-</p>	<p>D(-)-</p> <p>融点(分解) 188 ~ 190 °C, 収率 75.5%</p>

$D \leftarrow -$ 	$D \leftarrow -$  <p>融点(分解) 162 - 165°C, 収率 74.0%</p>
$D \leftarrow -$ 	$D \leftarrow -$  <p>融点(分解) 124 - 128°C, 収率 75.3%</p>

実施例 1 6

$D \leftarrow - \alpha - (4\text{-エチル}-2,3\text{-ジオキソ}-1\text{-ビペラジノカルボニルアミノ})\text{-フェニル酢酸} 3.1\%$ と $7\text{-アミノ}-3-[5-(1,2,3\text{-トリアツリル})\text{チオメチル}]\text{-}\Delta^3\text{-セフエム-4-カルボン酸}$ を使用して、実施例 1 5 と同様に操作すると $\alpha - [D \leftarrow - \alpha - (4\text{-エチル}-2,3\text{-ジオキソ}-1\text{-ビペラジノカルボニルアミノ})\text{-フェニルアセトアミド}]-3-[5-(1,2,3\text{-トリアツリル})\text{チオメチル}]\text{-}\Delta^3\text{-セフエム-4-カルボン酸} 4.5\%$ (収率 76.7%) が得られた。融点 177 ~ 180°C (分解)。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}} 1770$ (ラクタム),
 1703 (-OOH),
 $1680, 1667$ (-OOC-)

実施例 1 7

$D \leftarrow - \alpha - (4\text{-エチル}-2,3\text{-ジオキソ}-1\text{-ビペラジノカルボニルアミノ})\text{-p-ヒドロキシフェニル酢酸} 1.5\%$ と $7\text{-アミノ}-3-[2-(5\text{-メチル}-1,3,4\text{-チアジアツリル})$

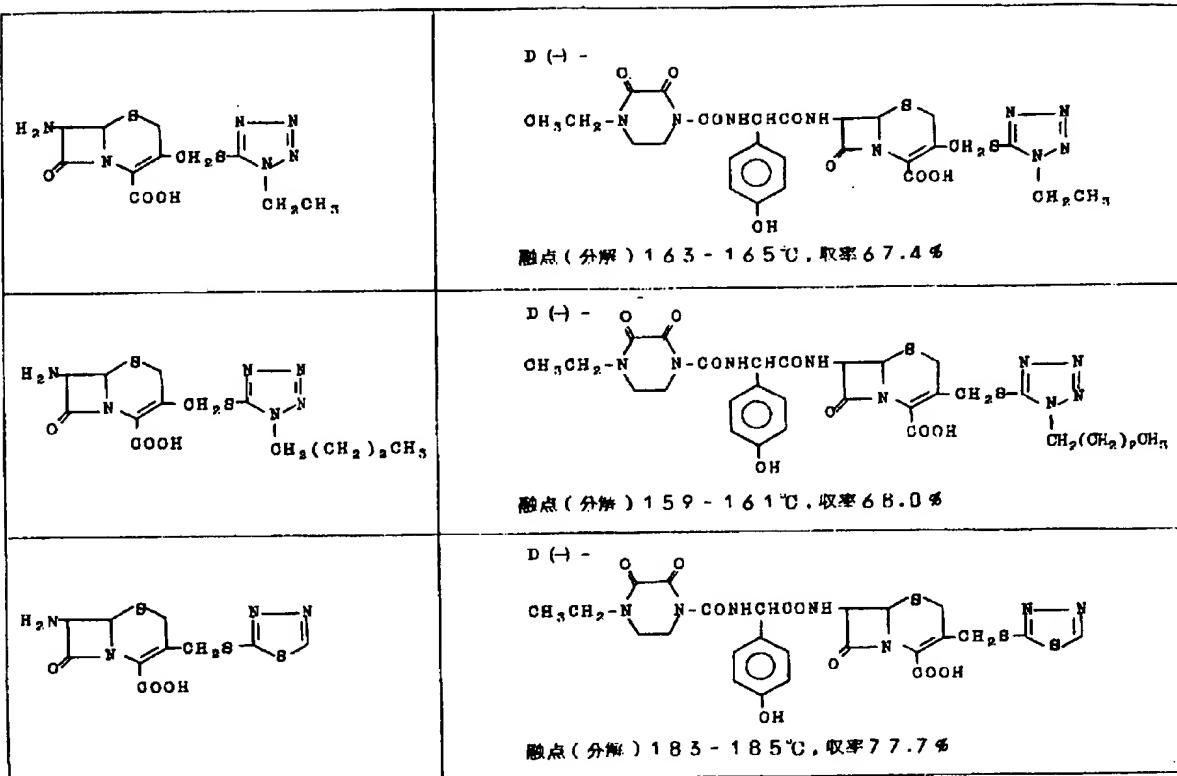
-チオメチル] - $\Delta^3\text{-セフエム-4-カルボン酸} 1.5\%$ を使用して、実施例 1 5 と同様に操作すると $\alpha - [D \leftarrow - \alpha - (4\text{-エチル}-2,3\text{-ジオキソ}-1\text{-ビペラジノカルボニルアミノ})\text{-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド}]-3-[2-(5\text{-メチル}-1,3,4\text{-チアジアツリル})\text{チオメチル}]\text{-}\Delta^3\text{-セフエム-4-カルボン酸} 2.3\%$ (収率 77.7%) が得られた。融点 172 ~ 177°C (分解)。

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}} 1780$ (ラクタム),
 1710 (-OOH),
 $1685, 1672$ (-OOC-)

上記と同様な方法で、 $D \leftarrow - \alpha - (4\text{-エチル}-2,3\text{-ジオキソ}-1\text{-ビペラジノカルボニルアミノ})\text{フェニル酢酸} あるいは D \leftarrow - \alpha - (4\text{-エチル}-2,3\text{-ジオキソ}-1\text{-ビペラジノカルボニルアミノ})\text{-p-ヒドロキシフェニル酢酸} そして表 13 で示される式 [IV] の化合物から表 13 で示される目的化合物を得た。それぞれの目的化合物の構造は IR, NMR によって確認された。$

表 13

式 [IV] の化合物	目的化合物
	D (→) - 融点(分解) 171 - 175°C, 収率 72.5%
	D (→) - 融点(分解) 156 - 160°C, 収率 75.1%
	D (→) - 融点(分解) 16.7°C, 収率 82.0%
	D (→) - 融点(分解) 168 - 174°C, 収率 65.0%



实验例 18

水 8.0 g とエチルアセテート 4.0 g から成る混
合溶媒に $7 - [D(-)-\alpha-\text{アミノフエニルアセト}$
 $\text{アミド}] - 3 - \text{アセトキシメチル} - \Delta^3 - \text{セフエ}$
 $\text{ム} - 4 - \text{カルボン酸} 4.0 \text{ g}$ を懸濁させ、これに氷
冷下無水炭酸カリウム 1.6 5 g を溶解させた。

この溶液に、4-(α -ヒドロキシエチル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルクロライド7.3gを0~5℃で15分間攪拌して加え、10~15℃で30分間反応させた。反応後、水層を分離し、水層にアセトニトリル100mlを加えた。その溶液を希塩酸を加えてpH1.5に調整し、塩化ナトリウムで飽和させた。その後、アセトニトリル層を分離し、飽和食塩水30mlで2度洗浄し、減圧乾固させた。その残留物をアセトン50mlとエタノール10mlから成る混合溶媒に溶解させ、不溶物を分離した。練いて、この溶液にイソプロピルアルコール100mlを加え、 $2/3$ の被量になるまで減圧濃縮した。その析出晶を沪別し、イソプロピルアルコールで洗浄し、乾燥後、7-

{ D (- a - (A - (β - ヒドロキシエチル) - 2 -
 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ)
 フエニルアセトアミド } - 3 - アセトキシメチル
 - △³ - セフエム - 4 - カルボン酸 4.5 g (収率
 76.3 %) を得た。融点 142 ~ 144 °C (分解)。
 IR (KBr) cm⁻¹ : ν_{C=O} 1770 (ラクタム),
 1708 (-COOR),
 1680, 1665 (-CONH₂)

7 - [D(H) - α - アミノフエニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ³ - セフエム - 4 - カルボン酸の代りに表 14 で示される式 [1] の化合物を使用する以外は上記で述べた操作と同様に行うと、表 14 で示されるそれぞれの目的化合物を得た。これらの目的化合物の構造は IR、NMR で確認された。

以下余自

表 14

式(II)の化合物	目的化合物
	D (-) - 融点(分解) 153 - 157°C, 収率 62.0%
	D (-) - 融点(分解) 141 - 145°C, 収率 64.6%
	D (-) - 融点(分解) 170 - 173°C, 収率 58.0%

実施例 19

(1) D (-) - a - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酸 D.63 g を無水塩化メチレン 10 ml に溶解させ、これにオキザリルクロライド 0.5 g を加え、N , N - ジメチルホルムアミドを滴下した。そしてこの混合液を室温で 30 分間反応させた。反応後、溶媒を減圧下留去し、残留物を無水ベンゼンで洗浄して、D (-) - a - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセチルクロライド 0.6 g (収率 88.8 %) を得た。融点 112 ~ 116°C (分解)。

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH} 3280

$\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1695

(2) 無水メタノール 6 ml に 7 - アミノセフアロス - ポリリン酸 0.27 g を懸濁させ、トリエチルアミン 0.24 g を加え、-40°C に冷却した。この溶液に D (-) - a - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエ

ニルアセチルクロライド 0.34 g を含む無水塩化メチレン 5 ml の溶液を加え、反応液の温商を 1 時間を要して室温にまで次第に上昇させた。反応後、溶媒を減圧下に留去し、残留物に水 20 ml を加え、酢酸エチル 5 ml で 2 回洗浄した。次に、水層に酢酸エチル 20 ml を加え、振搗しながら 2 N - 植酸を加えて、pH 1.5 に調整した。続いて、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。更に、溶媒を減圧下に留去し、7 - [D (-) - a - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - アセトキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸 4.53 g (収率 79.0 %) を得た。融点 165 ~ 166°C (分解)。

上記と同様な方法で、D (-) - a - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) - p - ヒドロキシフェニルアセチルクロライドと 7 - アミノセフアロス - ポリリン酸から 7 - [D (-) - a - (4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ -

1-ビペラジノカルボニルアミノ)-ロ-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-ペ³-セフエム-4-カルボン酸を得た。融点168~174°C(分解)、収率72.3%。
実験例20

实施例 20

D(+) - α - (4 - エチル - 2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニル酢酸と 7 - アミノ - 3 - カルバモイルオキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸を使用して、実施例 15 と同様な操作を行い、7 - [D(+) - α - (4 - エチル - 2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニルアミノ) フエニルアセトアミド] - 3 - カルバモイルオキシメチル - Δ^3 - セフエム - 4 - カルボン酸を得た。融点 175 ~ 180 °C (分解)、收率 68.0 %。

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH_2} 3450, 3350
 ν_{CONH_3} 3000,
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1728, 1710, 1670

上記と同様な方法で、D(+) - a - (4 - エチル
- 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカルボニル

で滴下した。滴下後、この溶液を-10~-20℃で1.5時間反応させ、室温まで上昇させた。次に、溶媒を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル15mlに溶解させ、水10ml、5%（重量/重量）炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その後、溶媒を減圧下に留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、タロロホルム）で精製し、7-[D(-)- α -(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル- Δ^3 -セフエム-4-カルボン酸0.53g（収率71.6%）を得た。融点120~125℃（分解）。

IR (KBr) cm^{-1} : νNH_2 3480, 3380
 νCONH 3300.
 $\nu\text{C=O}$ 1780, 1718, 1680
NMR (CDCl_3) τ 值:
-0.1 (1H, d), 2.0 5 (1H, d),
2.6 4 (15H, br), 5.1 9 (1H, s).

特開昭57-118588(38)
 アミノ) - ラ - ヒドロキシフェニル酢酸と 7 - ア
 ミノ - 3 - カルバモイルオキシメチル - Δ^3 - 七
 フエム - 4 - カルボン酸から 7 - (D+) - α - (4
 - エチル - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノカ
 ルボニルアミノ) - ラ - ヒドロキシフェニルアセ
 トナミド) - 3 - カルバモイルオキシメチル - Δ^3 -
 セフエム - 4 - カルボン酸を得た。融点 178 ~
 182°C (分解)、收率 65.0%。

寒 布 例 2 1

(1) 塩化メチレン 15 mL に D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸 0.32 g を溶解させ、N-メチルモルホリン 0.1 mL を加え、-20 °C に冷却した。これに塩化メチレン 2 mL にエチルクロロカルボネート 0.11 g を溶解させた液を加え、-10 ~ -20 °C で一時間反応させた。つづいて、この反応液に、塩化メチレン 5 mL に 7-アミノ-3-カルバモイルオキシメチル- He^3 -セフエム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステル 0.44 g を溶解させた液を -20 °C

4.2 0 (2H, m), 4.8 6 (1H, d),
 5.2 0 (2H, s), 5.2 5 (2H, br),
 6.1 (2H, m), 6.3-6.9 (6H, m),
 8.9 (3H, t)

(2) アニソール 5 ml, IC 7 - [D(-) - a - (4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ヒペラジノカルボニルアミノ)フエニルアセトアミド] - 3-カルバモイルオキシメチル-△³ - セフエム-4-カルボン酸のベンズヒドリルエステル 0.2 g を溶解させ、氷冷しながらトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、30 分間反応させた。反応物、溶液を減圧下に留去し、残留物を酢酸エチル 15 ml に溶解させ、水 10 ml を加え、更に攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを加えて pH を 7.5 に調整した。次に、水層を分離し、酢酸エチル 20 ml を加え、2 N - 塩酸を加えて pH を 2.0 に調整した。析いて、有機層を分離し、水、飼料食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。そして溶液を減圧下に留去し、結晶を析出させ、析出晶を沪別し、7-ニトロ-D(-) - a -

(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-カルバモイルオキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸0.13g(收率83.8%)を得た。融点175~180℃(分解)。

IR(KBr) cm⁻¹: νNH₂ 3450, 3350

νCONH₂ 3300

νC=O 1778, 1710, 1670

NMR(d₆-DMSO) δ 値:

0.15(1H,d), 0.55(1H,d),
2.60(5H,b), 3.47(2H,s),
4.28(2H,m), 4.95(1H,d),
5.25(2H,q), 6.10(2H,m),
6.25-6.90(6H,m), 8.9(3H,t)

実施例22

(1) 無水塩化メチレン15mlにD(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニル酢酸0.32gを溶解させ、N-メチル-ジルホリン0.1gを加えた。更にこの溶液を-20℃に冷却させ、塩化メチ

特開昭57-118588(30)

レン1mlにエチルクロロカルボネート0.11gを溶解させた液を加え、-10~-20℃で1時間反応させた。続いて、この溶液に、塩化メチレン5mlに7-アミノ-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸のβ,β-トリクロロエチルエステル0.46gを溶解させた液を-20℃で滴下した。滴下後、この混合溶液を-10~-20℃で1時間、続いて室温で30分間反応させた。反応後、溶液を減圧下留去し、残留物を5ml(重量/重量)炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。その後、溶液を減圧下に留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ベンゼン-酢酸エチル)で精製し、7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)-チオメチル]-△³-セフエム-

4-カルボン酸のβ,β-トリクロロエチルエステル0.53g(收率69.6%)を得た。融点125~135℃(分解)。

IR(KBr) cm⁻¹: νC=O 1780, 1715, 1680

(2) 7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]-△³-セフエム-4-カルボン酸のβ,β-トリクロロエチルエステル0.5gの溶液に亜鉛末0.5g、酢酸0.5mlを加え、1.5時間反応させた。反応後、反応溶液をセライト伊過をし、ガラスより溶液を減圧下に留去し、残留物を水1.5mlに溶解させ、2N-塩酸を加えてpH1.5に調節し、結晶を析出させた。析出晶を伊別し、乾燥させ、酢酸エチルで洗浄し、7-[D(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)フェニルアセトアミド]-3-[5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾリル)チオメチル]-△³-

-セフエム-4-カルボン酸を得た。融点163~165℃(分解)、收率82.1%。

実施例23

塩化メチレン5mlとクロル炭酸トリクロルメチル0.33gの混液を-20℃に冷却し、ジメチルホルムアミド0.41mlを加えたのち、20分間を経て室温まで昇温し、さらに室温で15分間反応させる。ついでこれに-10℃でD(-)-α-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニル酢酸のカリウム塩1.0gを添加し、5~10℃で1.5時間反応後、-50℃に冷却する。一方、7-アミノ-3-アセトキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸0.73gを塩化メチレン8mlに溶解させ、トリメチルシリルクロリド0.61gを加え、ついで-10℃でトリエチルアミン0.54gを滴下し、さらに室温で20分間反応させる。この反応液を前記した反応液に加え、-50~-30℃で30分間反応後徐々に0℃まで昇温し、5mlの水中へ導入する。炭酸水素ナトリウム

水溶液を加えて、pHを5.0となし、水層を分取する。水層にアセトニトリル8 mLを加え、2N-塩酸を滴下してpH1.5に調整し、熱和処理するまで食塩を加え分離してくるアセトニトリル層を分取し、飽和食塩水2 mLで洗浄後、減圧下に乾固する。残留物にアセトン2 mLとイソプロパノール6 mLを加えて溶解させ、微量の不溶部を分離したのち、減圧下に半量まで濃縮し、析出結晶を採取すれば、分解点168～174°Cを示す7-[D(H)-a-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸1.2 g(収率75.9%)を得る。

実施例24

塩化メチレン5 mLとジメチルホルムアミド0.92 mLの混液にオキシ塩化リン0.50 gを加え、室温で30分間攪拌後-20°Cに冷却し、D(H)-a-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニル

特開昭57-118588(40)
酢酸1.0 gを添加し、ついで同温度でビリジン0.23 gを加え、徐々に昇温し、5～10°Cで1.5時間反応させる。この溶液を-50°Cに冷却する。一方7-アミノ-3-アセトキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸0.81 gを塩化メチレン10 mLに懸濁させ、トリメチルシリルクロリド0.68 gを加え、ついで-10°Cでトリエチルアミン0.60 gを滴下し、さらに室温で20分間反応させる。この反応液を前記した反応液に加え、-50～-30°Cで30分間反応後、徐々に0°Cまで昇温した後、実施例23と同様に処理すれば、分解点168～174°Cを示す7-[D(H)-a-(4-エチル-2,3-ジオキソ-1-ビペラジノカルボニルアミノ)-p-ヒドロキシフェニルアセトアミド]-3-アセトキシメチル-△³-セフエム-4-カルボン酸1.3 g(収率73.9%)を得る。

第1頁の続き

特許法第30条第1項適用

- (2) 1975年12月5日フランス共和国特許公開第2269937号公報にて公開
- (3) 1975年11月10日デンマーク王国特許公開明細書第1975-2019号にて公開
- (4) 1975年11月10日フィンランド共和国特許公開明細書第751340号にて公開
- (5) 1975年12月31日ベルギー王国特許公開第828692号、セントラル・パテント・インデックス・ウイークW-47号に掲載
- (6) 1976年1月6日ベルギー王国特許公開第828692号、セントラル・パテント・インデックス・ウイークW-48号に掲載
- (7) 昭和50年11月27日日本国特開昭50年第148378号にて公開
- (8) 昭和50年11月27日日本国特開昭50年第148380号にて公開
- (9) 昭和50年12月6日日本国特開昭50年第151891号にて公開
- (10) 1975年11月9日南アフリカ共和国特許公開明細書第75/2917号にて公開

(11) 1975年11月3日ベルギー王国特許公告明細書第868692号にて公告

(12) 1975年12月23日スウェーデン王国特許公開明細書第7505392-6号にて公開

(13) 1975年11月3日ベルギー王国特許公開明細書第828692号にて公開

⑦発明者 保田隆

富山県射水郡小杉町太閤山10-3
県営住宅47-106

⑦発明者 児玉寛

富山市清水町6-3-15